

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N°

14

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Gilles STREICHENBERGER

né le 13 ⁼⁼Juillet 1933 à LYON (Rhône)

Externe en 1er des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS DE
CRYPTOCOCCOSE GENERALISEE
TRAITEE PAR L'AMPHOTERICINE B

Président : M. R. GARCIN, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Gilles STREICHENBERGER

né le 13 Juillet 1933 à LYON (Rhône)

Externe en Ier des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS DE
CRYPTOCOCCOSE GENERALISEE
TRAITEE PAR L'AMPHOTERICINE B

Président : M. R. GARCIN, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
	N.
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELABY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	N.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
	SOULIÉ (P.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (G.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	GARCIN (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	N.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	N.
Clinique urologique (Cochin)	GIROUD (A.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	SÈZE (S. de)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	VERNE (J.)
Histologie	

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
» (Prof ^r à titre personnel)	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DEPARIS (M.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	FASQUELLE (R.)
» (Prof ^r à titre personnel)	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	BRUMPT (L. C.)
» (Prof ^r à titre personnel)	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAURENCE (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie respiratoire	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	TURIAF (F.)
Pharmacologie	BOUDIN (G.)
» (Prof ^r à titre personnel)	CHEYMOL (J.)
Physiologie	LÉVY (Mlle J.)
» (Prof ^r à titre personnel)	BINET (L.)
» (Prof ^r à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	PARROT (J.)
Physique médicale	LEPAGE (F.)
» (Prof ^r à titre personnel)	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DJOURNO (A.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	LÉGER (L.)
	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie.	{ CABROL (G.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Ophthalmologie.	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.	Orthopédie.	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)	Parasitologie.	CHABAUD (A.)
Bactériologie.	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)		BARCAT (J.)
Biochimie médicale.	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.	Pathologie chirurgicale	BINET (J.-P.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)		CAUCHOIX (J.)
Carcinologie.	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)		CHATELIN (G.-L.)
Dermato-Syphiligraphie.	DUPERRAT (B.)		DUBOST (Ch.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		DUBOST (Cl.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		FAUREL (J.)
Histologie.	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		FLABEAU (F.)
Hydrologie	CORNET (A.)		GERMAIN (A.)
Hygiène.	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)		LOYGUE (J.)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		MERCADIER
	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)	Pathologie exotique	PERROTIN (J.)
Médecine légale.	ALBAHARY (G.)		ROBERT (H.)
Médecine du travail.	LHERMITTE (F.)		THOMERET (G.)
Neurologie.	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)	Pathologie expérimentale	SCHNEIDER (J.)
Obstétrique			GROSNIER (J.)
			HARTMANN (L.)
			LÖPER (J.)
			MAURICE (J.)
			RICHEL (G.)
			AUSSANNAIRE (M)
			BOUR (H.)
			BOUVIER (J.)
			BOUVRAIN (Y.)
			BRICAIRE (H.)
			BRISAUD (H.)
			BROCARD (H.)
			BUGE (A.)
			CASTAIGNE (P.), m. conf.
			CATINAT (J.)
			CONTAMIN (F.)
			COURY (G.)
			FREZAL (J.)
			HOUSSSET (E.)
			LAROCHE (Cl.)
			LESOBRE (R.)
			MAGREZ (G.)
			NICK (J.)
			PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch.
			ROYER (P.)
			WOLFROMM (R.)

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	JOSEPH (R.)	Pneumo phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (G.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		
Pharmacologie	BOISSIER (J.)	Stomatologie	CERNÉA (P.)
	LECHAT (P.)		CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr.
Physiologie	DEJOURS (P.)		GRELLET (M.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	pr. s. ch.		LAMOTTE (M.)
	KELLERSHOHN	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
			MAYER (M.)
			RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique ophtalmologique .	DESIGNES (P.)
	AMELINE (A), pr. s. ch.		OFFRET (G.)
	HUGUIER (J.)		
	OLIVIER (G.)	Clinique oto-rhino-laryngo-	
	PADOVANI (P.)	logique	MADURO (R.)
	POILLEUX (F.)		
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique et pué-	
	VERNE (J.-M.)	riculture	LAPLANE (R.)
	DOMART (A.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
	PERRAULT (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	RAMBERT (P.)	Médecine légale	GAULTIER
	THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	BOLTANSKI (E.)
	LAUNAY (G.)

Secrétaire général de la Faculté . . .	M. LENA (J.)
Secrétaires	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	M ^{lle} DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550206_0004

A Monsieur le Professeur R. GARCIN

qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

A Monsieur Edouard DROUHET

Au Docteur René MARTIN

Médecin Chef de l'Hopital Pasteur

Au Docteur Louis MARTIN

A PROPOS D'UN CAS DE

CRYPTOCOCCOSE GENERALISEE

TRAITEE PAR L'AMPHOTERICINE B

INTRODUCTION

La Cryptococcose, ou torulose, est une maladie humaine et animale provoquée par un parasite spécifique : Cryptococcus neoformans . Cet organisme a une particularité unique parmi les champignons pathogènes : la production d'une capsule mucilagineuse qui entoure les levures dans les tissus et les cultures . Ce champignon est largement répandu dans la nature, et des cas de cryptococcose ont été rapportés de presque toutes les parties du monde .

La cryptococcose, transmise par voie aérienne, peut se disséminer par voie sang uine, des poumons à n'importe quelle partie du corps . L'envahissement du cerveau et des méninges, qui sont électivement sensibles est la cause habituelle de la mort . La maladie évolue sur un mode subaigu ou chronique, mais son pronostic restait sombre jusqu'à ces dernières années, car on ne possédait jusqu'à présent aucune thérapeutique spécifique .

HISTORIQUE

C'est en 1894 que l'agent de la cryptococcose est isolé pour la première fois du groupe des champignons levuriformes, d'une part par BUSSE, et d'autre part par SANFELICE . Pendant quelques années les observations sont rares .

En 1915, STODDARD et CUTLER rapportent 3 cas et différencient cette mycose d'affections cliniquement assez voisines, la Blastomycose nord-américaine, la Blastomycose brésilienne et la Coccidioïdomycose . Toutefois, ils conservent pour la mycose, objet de notre étude, le terme de Blastomycose européenne, créée quelques années auparavant, soulignant ainsi que le premier cas avait été rapporté en Europe .

A partir de cette période, le nombre de cas publiés devient plus élevé . Mais les présentateurs créent à chaque observation un nouveau terme pour la maladie et le champignon, une certaine confusion terminologique s'ensuit .

En 1952, CODDER et KREGGER-VANRIJ comptaient 39 synonymes dont les plus employés étaient : Saccharomyces hominis (BUSSE), Saccharomyces neoformans (SANFELICE), Cryptococcus hominis (VUILLEMIN), Torulopsis neoformans (RADAELLI) Torula plimmeri (WEIS) Torula hystolitica (STODDARD et CUTLER) .

Progressivement tous ces termes sont abandonnés au profit du nom de Cryptococcus neoformans pour le champignon et de Cryptococcose pour la maladie, en 1949 en comité anglais de mycologie médicale .

En France, on a observé plusieurs cas dont la plupart ont présenté une forme méningée mortelle (1, 2, 21, 34, 40, 53) 2 cas sont à forme cutanée (10, 16) dont un survenant chez un enfant atteint de lymphogranulomatose maligne . Un autre est à forme ganglionnaire (32) et enfin une nouvelle forme pulmonaire a été décrite sous le nom de granulome bronchectasiant (36) .

Jusqu'à présent le pronostic de la maladie était très sombre et l'absence de thérapeutique médicale efficace soulignait l'importance d'un diagnostic précoce et d'une exérèse chirurgicale des lésions localisées . La découverte d'antibiotiques antifongiques du groupe des polyènes, comme la nystatine, active sur les mycoses à Candida, complications fréquentes de l'antibiothérapie antibactérienne, a ouvert une ère nouvelle dans la thérapeutique des mycoses . Parmi les polyènes antifongiques, l'Amphotéricine B, isolée d'un Streptomyces du sol, s'est montrée très active sur les mycoses profondes expérimentales ou spontanées humaines, en particulier sur la cryptococcose .

Dans le 1er chapitre de notre étude, nous présenterons l'observation d'une malade traitée à l'Hôpital Pasteur dans le service du Docteur René MARTIN : l'infection cryptococcique s'est greffée sur un réticulo-lymphosarcome qui évoluait depuis 3 ans, les lésions cutanées papulo-pustuleuses, acnéiformes, ulcérées du visage et d'une main, sont survenues après un épisode pulmonaire primaire . Elles sont consécutives à une dissémination sanguine décelée par hémoculture, s'accompagnant d'une méningite sub-clinique à Cryptococcus neoformans . L'Administration d'Amphotéricine B par voie intra-veineuse, et d'actidione par voie intra-rachidienne ont amené la stérilisation mycologique du liquide céphalo-rachidien, sans pouvoir modifier l'issue fatale provoquée par le réticulo-lymphosarcome .

Dans un second chapitre, nous reprendrons les différents points de cette observation pour les comparer aux données actuelles de la littérature sur la cryptococcose, du point de vue pathogénique, clinique, immunologique et enfin thérapeutique .

CHAPITRE I - OBSERVATION CLINIQUE

Madame R..., âgée de 41 ans, entre à l'Hôpital Pasteur dans le Service du Docteur René MARTIN le 10 avril 1959, pour être traitée d'une cryptococcose ; le diagnostic a été établi par l'examen d'une biopsie cutanée, et par l'isolement par culture de *Cryptococcus neoformans*, dans le Service de Mycologie de l'Institut Pasteur .

Voici l'histoire de cette malade :

En 1956, Madame R... est opérée d'un fibrome utérin . L'examen histologique conclut à un reticulolymphome, mais aucune thérapeutique antimitotique n'est conseillée après l'hystérectomie . Sortie de la clinique, la malade reprend rapidement ses activités habituelles, en surveillant une petite anémie, avec tendance leucopénique .

En Janvier 1958, une polyarthrite très douloureuse apparaît, que seule la cortisone calme . Pendant dix mois, grâce à ce médicament, l'état général reste floride et le bilan biologique satisfaisant .

En novembre 1958, un épisode grippal d'aspect banal, compliqué de bronchite, oblige le médecin traitant à prescrire des antibiotiques et à supprimer le cortancyl . Malgré le traitement la fièvre ne cède pas, l'état général s'altère . L'anémie et la leucopénie réapparaissent . Les champs pulmonaires sont normaux à la radiographie . Cet incident grippal insignifiant

revêt a posteriori une importance considérable . Il peut être considéré comme l'épisode primaire de la cryptococcose et sera le seul signe pulmonaire de cette maladie dont nous savons que le chancre d'inoculation est généralement broncho-pulmonaire .

En décembre 1958, un petit point de folliculite éclot sur le bord inférieur de la cloison nasale . Cet élément se transforme en quelques jours, et donne une tache érythémateuse surmontée d'une croûte noirâtre . La persistance de ce nodule, et l'apparition de nouveaux éléments cutanés décident la malade à se présenter au début du mois de janvier 1959 à la consultation hospitalière du Professeur LEMAIRE . Cette éruption curieuse associée à une fièvre en plateau à 38°, à une anémie, à une leucopénie avec agranulopénie, fait envisager une réticulose ou une collagénose . La delta-cortisone est à nouveau conseillée . Ce médicament améliore sensiblement l'état général de la malade, légèrement les troubles hématologiques, fait baisser la température, mais n'a aucune influence sur les lésions dermatologiques .

Un medullogramme est pratiqué le 2 février 1959 . La moelle est normale ; seuls quelques fots lymphoïdes plus nombreux qu'habituellement attirent l'attention sans permettre de conclure . Une recherche de cellules L.E. est négative ainsi que la réaction de Coombs . Malheureusement, l'effet du Cortancyl s'épuise, et à une accalmie succède une nouvelle poussée évolutive . Pendant la seconde partie du mois de février, différents essais thérapeutiques échouent ; c'est ainsi que 14 injections de glucantine (4 injections de 10 cm³, puis 10 injections de 15 cm³) n'ont amené aucune amélioration des lésions cutanées . Dès que la corticothérapie est arrêtée, la fièvre s'intensifie, l'état général s'altère, les lésions cutanées envahissent le visage, les avant-bras et les mains .

Au début du mois de mars 1959, la malade entre très fatiguée dans le Service du Professeur Justin BEZANCON à l'Hôpital Cochin, où l'on se heurte aux mêmes difficultés de diagnostic . Une biopsie d'un élément cutané est effectuée au niveau du poignet (Dr PIGUET) . Dans l'attente du résultat de ce prélèvement, la cortisone est reprise, sous le couvert des antibiotiques anti-bactériens . Un traitement à la lomidine est commencé, les lésions évoquent une leishmaniose cutanée . Cette thérapeutique améliore l'état général

mais n'influence pas la courbe thermique . Le 21 mars la malade quitte l'Hôpital Cochin .

Diagnostic de l'infection cryptococcique

C'est dans les premiers jours du mois d'avril 1959 que l'on envisage pour la première fois le diagnostic de mycose, en mettant en évidence Cryptococcus neoformans dans le fragment de la biopsie d'un élément cutané faite le mois précédent, et en observant par culture des levures identifiées à Cryptococcus neoformans .

Sur les coupes de biopsies d'un nodule cutané on observe sous un épiderme légèrement hyperplasié, le derme et l'hypoderme littéralement envahis par des plages claires nettement délimitées, correspondent à des "kystes" réunis formés de corps levuriformes arrondis, de 4 à 5 μ de diamètre, à membrane bien délimitée, entourée d'énormes espaces clairs représentant la capsule polysaccharidique non colorée . L'énorme quantité de matériel capsulaire autour de chaque élément levure donne un aspect clair à ces plages qui atteignent la basale épidermique . Les faisceaux conjonctifs sont dissociés, et dans les régions de nécrose fibrinoïde, on peut reconnaître plus facilement les levures, avec leur paroi intensément colorée en violet par la coloration Hotchkiss Mac Manus et entourée de l'espace clair constitué par la capsule . Cet aspect évoque d'une façon redoutable une cryptococcose .

A l'examen direct de la sérosité et des croûtes des lésions ulcéreuses nasales, dans une goutte d'encre de Chine, on constate la présence de levure s rondes encapsulées, identifiées à Cryptococcus neoformans .

L'ensemencement de la sérosité et des croûtes sur le milieu gélosc-glucosée de Sabouraud additionnée de pénicilline et de streptomycine a permis en 48 heures l'isolement de nombreuses colonies levuriformes identifiées à Cryptococcus neoformans . En effet, ces colonies blanc-crème, ont pris après quelques jours une teinte ocre caractéristique . Les levures sont constituées d'une capsule atteignant une dizaine de μ mise en évidence par une préparation à l'encre de Chine . En aérobiose, par la méthode auxanographique, elles utilisent le glucose, le maltose, le saccharose et le galactose, mais n'utilisent pas le lactose ni le nitrate de potassium .

En même temps, on retrouve *Cryptococcus neoformans* au niveau des lésions ulcératives des cobayes inoculés par scarifications nasales quelques semaines auparavant au Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine .

Le 7 avril 1959, lors de l'examen clinique, on constate pour la première fois, chez la malade, une rate palpable, mais aucun signe d'atteinte nerveuse n'est décelé . En attendant l'hospitalisation, un traitement oral à l'Amphotéricine B est commencé : le 1er jour on administre 1,75g d'Amphotéricine B (7 comprimés à 250 mg), puis, 3,20 g le 2ème jour, ensuite 3,75 g par jour .

Le 10 avril, Madame R... est admise à l'Hôpital Pasteur dans le Service du Docteur René MARTIN pour être traitée par l'Amphotéricine B en perfusion veineuse .

Bilan clinique et biologique de la malade à l'Hôpital Pasteur avant le traitement par l'Amphotéricine B .

L'aspect jaunâtre et terreux de cette malade frappe d'emblée . Son visage est défiguré par l'importance des lésions cutanées formant un tableau dermatologique peu classique .

Le nez est largement atteint par des lésions ulcératives couvertes de croûtes : les lésions obstruent les narines, débordent latéralement sur les ailes du nez, et remontent sans l'atteindre vers la racine du nez .

Une plaque ulcérée arrondie de 4 à 5 cm de diamètre siège dans la région zygomatique gauche .

D'autres éléments acnéiformes plus petits sont disséminés sur le visage, envahissant le front et le menton . Ils sont de la taille d'un pois ou d'une lentille, et sont répartis sans systématisation sur toute la face . Une lésion ulcéreuse suinte sur la partie latérale droite du cou . Quelques éléments nodulaires ulcérés parsèment les bras, les avant-bras et les mains .

Les éléments jeunes ressemblent à un point de folliculite ou d'acné . Ils sont durs et douloureux au toucher, leur centre d'ulcère et de la plaie coule un liquide sanieux qui se coagule en une croûte brune . Les éléments adultes prennent un aspect verruqueux, surélevé de plusieurs millimètres, . . .

brun-noirâtre d'où sourd un exsudat jaunâtre . Très douloureux à la pression ces nodules acnéiformes saignent facilement au grattage ; les tissus sous-jacents sont bourgeonnants, prêts à former une nouvelle croûte . La peau avoisinante est normale .

L'examen clinique de cette malade est particulièrement délicat ; elle se plaint d'une lassitude extrême exagérée par une céphalée intense, rebelle à toute médication . Les maux de tête sont augmentés par le bruit, la lumière, et rendent insupportable l'interrogatoire ou le moindre examen . Devant cet état, on est étonné de ne trouver aucun signe d'atteinte méningée, la nuque de la malade est parfaitement souple . Un examen neurologique approfondi est normal .

Par ailleurs, la rate est palpable et dépasse le rebord costal de 2 à 3 travers de doigt . L'appareil cardio-vasculaire est normal de même que l'auscultation pulmonaire et les radiographies du thorax . Les aires ganglionnaires sont normales .

Une ponction lombaire ramène un liquide clair, légèrement hypertendu, contenant 0,20 g % de sucre, 7g,06 de chlorures et 220 éléments par mm³, éléments qui sont identifiés à des Cryptococcus neoformans présentant une énorme capsule mise en évidence dans une goutte d'encre de Chine .

L'hémoculture pratiquée sur les milieux liquide et gélosé de Sabouraud devient positive, permettant l'isolement de nombreux Cryptococcus neoformans .

On retrouve une anémie à 3.000.000 de G.R., une leucopénie à 2.300 blancs, mais avec 95 % de granulocytes . L'urée sanguine est à 0,55 g, la glycémie à 1,30 g, la fonction rénale est bonne, les urines ne contiennent pas d'éléments anormaux . Le bilan hépatique n'est pas perturbé ; le diagramme électrophorétique présente une diminution des albumines, une forte augmentation de α_1 et α_2 globulines, une légère diminution des γ globulines .

Au terme de ce bilan général, on se trouve donc en présence d'une malade atteinte d'une infection généralisée à Cryptococcus neoformans, greffée vraisemblablement sur une affection primitive dont l'étiologie nous échappe . Les troubles cliniques peuvent être répartis en deux catégories :

- d'une part, ceux dus à l'affection primitive : fièvre (qui ne se rencontre pas dans la cryptococcose) hépato-splénomégalie, signes hématologiques ;
- d'autre part, ceux provoqués par *Cryptococcus neoformans* dont la dissémination se traduit par lésions cutanées, méningite et septicémie .

On envisage donc une thérapeutique ayant un double but :

- 1°) essayer de maintenir l'état général de la malade en continuant le traitement par la cortisone ;
- 2°) de lutter contre l'infection généralisée à *Cryptococcus neoformans* .
Pour cela nous disposons de deux antifongiques :

- l'Amphotéricine B (Fungizone Squibb) qui diffuse bien dans les tissus lorsqu'elle est introduite par voie intra-veineuse, mais dont la pénétration dans le liquide céphalo-rachidien est faible,
- la Cycloheximide (Actidione Upjohn) peu active dans les tissus, bien tolérée lorsqu'elle est injectée dans le canal rachidien, pouvant amener une stérilisation des levures in situ .

A partir du 11 avril, et jusqu'au 7 mai, date du décès de la malade, un traitement mixte (Amphotéricine B et Actidione) est institué en alternant les perfusions d'Amphotéricine B avec les injections intra-rachidiennes d'Actidione .

L'Amphotéricine, diluée dans 250 à 500 cm³ de sérum glucosé isotonique à 5 %, est perfusée en 6 à 8 heures, 25 mg d'Hydrocortisone sont ajoutés à ce mélange ; 0,50 g d'Aspirine et 5 g de Phénergan sont administrés à la malade dès le début de la perfusion . L'Actidione est diluée dans le sérum physiologique et poussée lentement dans le canal rachidien .

L'Amphotéricine B est administrée à doses progressives en tâtant la susceptibilité de la malade : 5 mg, 10 mg, 25 mg puis 30 mg tous les 2 ou 3 jours, tandis que 3 fois, puis 2 fois par semaine, on injecte par voie intra-rachidienne, 5 puis 10 mg d'actidione .

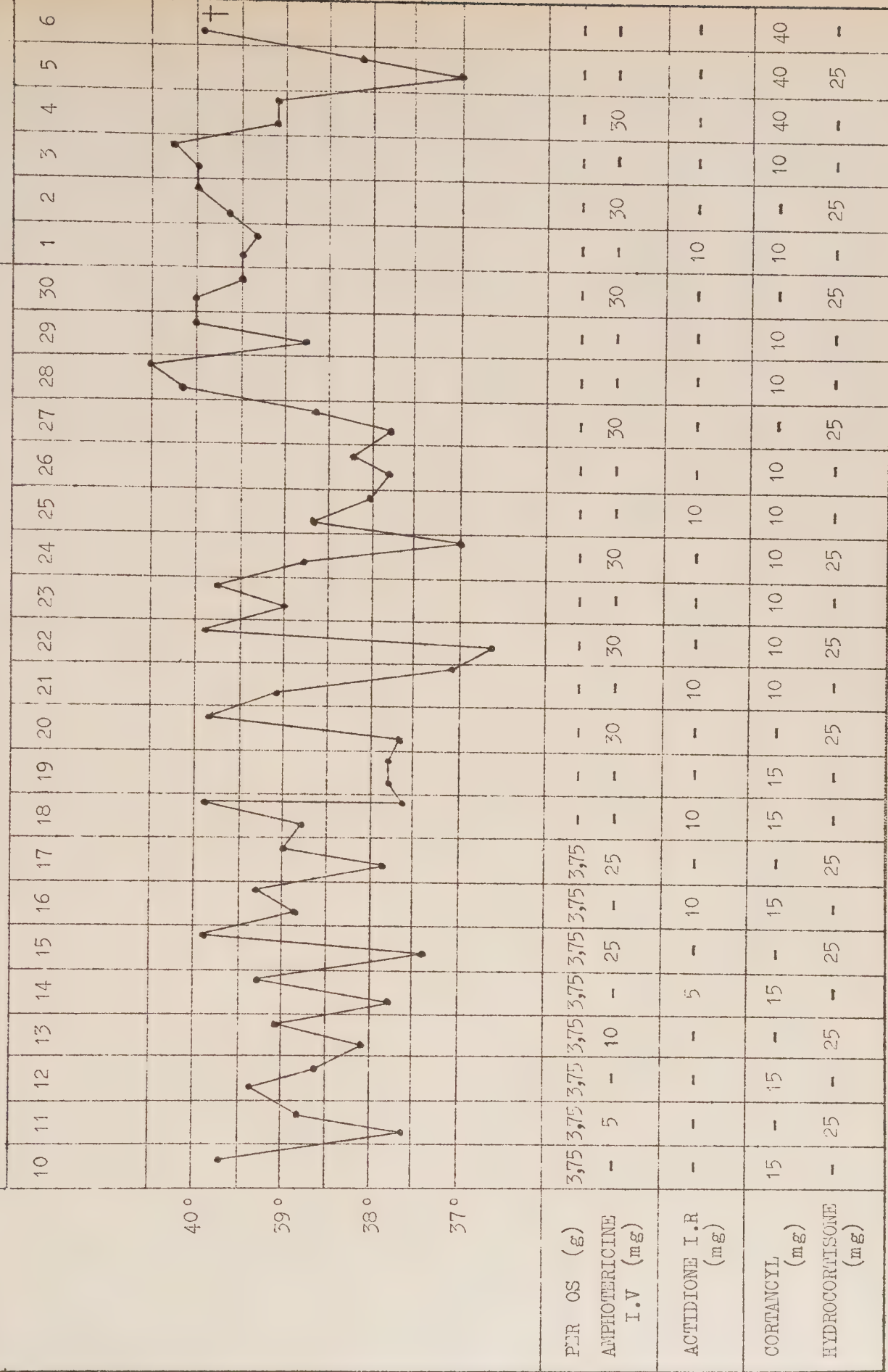
En outre, du 10 au 17 avril, la malade a reçu 3,75 g d'Amphotéricine B (15 comprimés à 250 mg) par jour .

(Voir Tableau I) .

Time R.

A V R I L

MIAMI



L'Amphotéricine est dans l'ensemble bien supportée ; des transpirations abondantes surviennent après toutes les perfusions, tandis que des frissons intenses n'apparaissent que pour des doses élevées d'antibiotique . Ces frissons surviennent deux ou trois heures après le début de la perfusion, et sont rapidement calmés par l'injection de 5 cg de Phénergan .

La tolérance de l' Actidione est remarquable, la malade n'ayant jamais ressenti de troubles à la suite des injections intra-rachidiennes .

Ces traitements permettent d'assister à une amélioration assez spectaculaire de la Cryptococcose . Dès la troisième perfusion d'Amphotéricine B les croûtes nasales s'affaissent et commencent à tomber vers le 10ème jour du traitement . Le suintement des ulcérations diminue, puis tarit, en cinq à six jours, tandis que la douleur à la pression des éléments cutanés se calme . Parallèlement les migraines s'estompent, devenant moins tenaces .

Les analyses du liquide céphalo-rachidien prouvent les effets remarquables des médicaments : la ponction du 10 avril donne un liquide contenant 200 éléments-levure par mm³, et l'ensemencement sur milieu Sabouraud d'une goutte de liquide céphalo-rachidien donne 500 colonies de Cryptococcus neoformans par tube .

Le 14 avril, après deux perfusions, on ne retrouve plus que 100 éléments par mm³ à la cellule de Nageotte . Le 16 avril, il y a 34 colonies et 200 levures par mm³ ; le 18 avril, l'ensemencement ne permet de cultiver que 12 colonies de Cryptocoques . Le 21 avril, après quatre jours, la culture du liquide céphalo-rachidien reste stérile, et une seule colonie pousse le sixième jour ; on compte 172 éléments par mm³ . Enfin, les cultures du 25 avril restent stériles .

L'état général de la malade semble s'améliorer entre le 10 avril et le 20 avril, mais à dater de ce jour, si l'évolution de la Cryptococcose demeure favorable, puisque la méningite est en voie de guérison et que les lésions cutanées continuent à cicatriser, l'affection primitive déclenche une nouvelle poussée suraigüe !

Le 21 avril, le nombre de globules rouges tombe à 2.000.000, les leuco-

cytes à 1360, dont 88 % de polynucléaires neutrophiles . Les urines jusqu' alors stériles sont purulentes, un proteus et un colibacille sont isolés . Des transfusions répétées parviennent à enrayer la déglobulisation et à réparer la leucopénie .

Le 22 avril, la croûte du front tombe, le nez se décape et reprend un aspect normal, les lésions des poignets et des mains sont presque cicatrisées .

Le 26 avril, la malade est reprise par de nouveaux frissons, la fièvre dépasse 40° . Un syndrome pleurétique s'exteriorise à l'auscultation et à la radiographie . Le 28 avril, les urines foncent, le 30 avril les conjonctives jaunissent, la peau se pigmente, un ictère franc est établi . A cette date, la Cryptococcose presque guérie passe au second plan, et la cortisone est reprise à hautes doses, tout en poursuivant l'Amphotéricine B à la dose de 30 mg tous les trois jours en perfusion veineuse . Le laboratoire donne le résultat d'un bilan hépatique fortement perturbé .

Le 3 mai, une éruption cutanée formée de petits nodules semblables à ceux de lymphogranulomatose cutanée, se généralise en quelques heures . La malade ne s'alimente plus, tombe progressivement dans le coma . La température oscille entre 41° et 37° . L'ictère est intense .

La malade meurt le 6 mai dans la soirée, terrassée par le réticulolymphosarcome non diagnostiqué lors de l'hystérectomie de 1956, mais dont la preuve formelle fut faite par l'autopsie et l'histologie dont les compte-rendus sont les suivants :

Compte-rendu de l'autopsie (Docteur JULLIARD)

Dans la région cervico-thoracique, on remarque que les deux pòmons présentent des lésions d'infarcissement massif, surtout au lobe inférieur droit . Le coeur présente une péricardite séreuse avec hypertrophie ventriculaire modérée .

Dans la région abdomino-pelvienne, la cadavérisation a rendu difficile l'examen , ainsi que l'hystérectomie antérieure qui a modifié les repères anatomiques normaux . L'aspect pathologique est dominé par l'atteinte du foie,

considérablement hypertrophié, présentant un aspect de stéatose diffuse . .
De nombreux nodules de petite taille, à centre nécrotique, disséminés à l'ensemble du parenchyme hépatique, évoquent les lésions de lymphogranulomatose .
La rate est également augmentée de volume (350 g), quelques plaques de péricapnité, épaississent la capsule . Aucun aspect particulier à la coupe de l'organe qui est extrêmement diffluent . Les autres organes paraissent indemnes .

Compte-rendu histologique (Docteur P. DESTOMBES)

1°) Utérus (2 coupes d'organe extirpé en 1956)

Le myomètre est à peu près totalement occupé par une prolifération maligne reticulo-lymphocytaire, dissociant totalement le muscle lisse .
L'endomètre envahi par sa profondeur, est encore relativement conservé .
Sur une autre coupe, certaines plages de myomètre, en particulier périphériques, sont moins envahies que d'autres . L'élaboration de réticuline est très marquée dans les zones tumorales .

Diagnostic : Sarcome réticulo-lymphoïde

2°) Foie

Nombreuses plages tumorales, d'aspect lympho-sarcomateux, disséminées dans tout le foie, très mal délimitées, et fortement nécrosées par le centre . En dehors de ces plages tumorales existent de nombreuses autres zones de nécrose de petite taille où pullulent des cryptocoques à petite forme, et rares grandes formes . La réaction cellulaire y est modérée, essentiellement histiocytaire et sans plasmodes .

3°) Rate

Malgré une autolyse diffuse, on observe des plages nécrotiques disséminées dans le parenchyme, riches en éléments levuriformes (Cryptocoques) apparaissent bien au Hotchkiss, les uns de taille normale, les autres beaucoup plus petits et très nombreux . On note de plus l'existence d'une réaction plasmodiale diffuse assez marquée : ces cellules géantes ont des noyaux ramassés vers le centre ou en couronne paracentrale, le cytoplasme étant farci dans sa périphérie (en dehors des

noyaux) de nombreuses torula en petites formes . Absence de métastase tumorale .

4°) Moëlle osseuse (Sternum)

Hématopoïétique, encore active mais congestionnée . Absence de lésion maligne dans deux fragments, mais il existe plusieurs foyers de développement local de cryptocoques qui, à l'état de petites formes sont soit libres, soit inclus dans des plasmodies analogues à ceux de la rate .

5°) Peau

Malgré une autolyse accentuée, on distingue un envahissement tumoral très marqué et fortement nécrosant, et la présence de nombreuses de cryptocoques, de grandes et petites formes .

6°) Coeur

Péricardite non tumorale bordée de cellules inflammatoires fortement nécrosées . Thrombose partielle et déjà ancienne d'une artériole coronaire, les autres restant subnormales .

7°) Rein

Autolyse trop marquée pour analyser l'état du rein . Pas de tumeur . Absence de cryptocoques aux colorations spéciales .

8°) Poumons

L'un des fragments de poumons est, dans sa presque totalité, le siège d'alvéolite séro-hémorragique . L'autre poumon est beaucoup moins atteint par le même processus . Pas de tumeur . Pas de parasites .

9°) Surrénales

Hyperplasiques, sans tumeur ni cryptocoques .

AU TOTAL :

Reticulo-lymphosarcome initialement présent dans l'utérus, puis étendu in fine au foie et à la peau . Association d'une cryptococcose dans ces organes, avec localisation supplémentaire dans la moëlle osseuse sternale et la rate .

CHAPITRE II - DISCUSSION

Cette observation mérite quelques commentaires en ce qui concerne certains aspects pathogéniques, cliniques, mycologiques et thérapeutiques .

1°) Aspects pathogéniques

L'association de la cryptococcose avec une maladie du système réticulo-endothélial, dans notre observation le reticulo-lymphosarcome, a été observée à plusieurs reprises et a été l'objet de nombreuses discussions (28, 47, 48, 54) .

La plupart des auteurs rejettent les anciennes hypothèses considérant cryptococcus neoformans comme un des agents de la maladie de Hodgkin ; certains admettent que la cryptococcose peut parfois provoquer une réaction histo-pathologique simulant la maladie de Hodgkin . Mais actuellement les auteurs sont unanimes à reconnaître que l'altération du tissu lymphatique avec dépression concomitante de la réponse immunitaire, peut permettre aux cryptocoques, ainsi qu'à d'autres micro-organismes (histoplasmes, bactéries, etc...) de provoquer des infections généralisées, exceptionnelles dans les conditions ordinaires (28, 54) .

Il est intéressant de noter que le premier cas décrit dans la littérature par BUSSE et BUSCHKE en 1895 a été observé sur une femme porteuse d'une lymphadenopathie . ZIMMERMAN et RAPPAPORT (54) étudiant 60 cas

de cryptococcoses, constatent dans 18 cas une atteinte du système reticulo-endothélial précédant la mycose de quelques mois ou quelques années : maladie de Hodgkin dans onze cas, leucémie dans quatre cas, reticulo-sarcome dans deux cas, et myélomes multiples dans un cas . L'association avec la sarcoïdose est également fréquente, en particulier la sarcoïdose des ganglions .

Il faut également remarquer dans notre observation que la Cryptococcose s'est greffée sur un sujet qui, en plus du reticulo-lymphosarcome, présentait une polyarthrite rhumatoïde chronique, traitée depuis un an par les corticostéroïdes ; l'influence défavorable des corticostéroïdes sur l'évolution de la Cryptococcose humaine et expérimentale a été signalée par quelques auteurs (25, 26, 50) .

Tout récemment, STEIN et BURDON (46) décrivent un cas absolument analogue à celui de cette observation, non seulement au point de vue de l'association avec reticulo-lymphosarcome et polyarthrite traitée par corticoïdes, mais aussi au point de vue de l'évolution : après une amélioration de l'infection cryptococcique par l'Amphotéricine B, l'issue fatale a été précipitée par la maladie primaire, Une destruction des glandes surrénales observée dans de nombreux cas de Cryptococcoses généralisées, ainsi que dans le cas précédent n'a pas été constatée chez notre malade .

Du fait que la Cryptococcose généralisée se développe chez des malades atteints de maladie maligne du système lymphoïde traités par ROENTGEN, gaz-moutarde, ou cortisone, une cause primaire de cette mycose pourrait être le développement d'une hypoglobulinémie .

Etudiant le sérum de six malades atteints de Cryptococcose, LITTMAN trouve chez quatre sujets, des valeurs extrêmement basses de gammaglobulines, et seulement deux avec des valeurs normales . Sur quatre malades traités par l'Amphotéricine B en perfusion veineuse en association avec des gammaglobulines, trois ont été guéris, et seulement un est mort avant une cure complète d'Amphotéricine B .

En ce qui concerne la porte d'entrée, ici, l'infection semble avoir eu

lieu par voie aérienne, comme dans la plupart des cas . Un mois avant l'apparition des lésions cutanées, lésions secondaires à une dissémination hématogène de *Cryptococcus neoformans* confirmée par l'hémoculture positive, la malade a présenté un épisode pulmonaire considéré comme une grippe . Cet épisode pulmonaire représente l'infection cryptococcique primaire, rarement diagnostiquée cliniquement, et dont on peut trouver les séquelles à l'autopsie . De ce foyer pulmonaire, les cryptococoques se disséminent par voie lymphatique et sanguine, et se localisent de préférence sur le système nerveux central ; occasionnellement, dans les cas caractérisés par une atteinte du système réticulo-endothélial, l'infection est généralisée avec l'atteinte d'autres organes .

En ce qui concerne la source d'infection, on sait que *Cryptococcus neoformans* se trouve uniformément distribué sur la surface terrestre (17) . De nombreuses souches virulentes ont été isolées de la nature, et en particulier du sol ; EMMONS (18) a montré que le sol contaminé par les excréments de pigeons est plus riche en *Cryptococcus neoformans* ; les poussières du sol hébergent ces levures et sont à l'origine de cas sporadiques de Cryptococcose . En France, une enquête épidémiologique effectuée dans le cas de torulome bronchectasiant (36) observé chez une fillette de Toulon, a montré la présence de Cryptococoques neoformans dans le sol du jardin qui entourait la maison de la malade .

Le contraste entre la riche distribution de *Cryptococcus neoformans* dans la nature et la rareté des cas de Cryptococcose, est probablement dû à une résistance non spécifique de l'organisme ; seulement les sujets prédisposés sont infectés par cette levure .

2°) Aspects cliniques

Du point de vue clinique, l'observation de cette étude présente plusieurs aspects intéressants .

L'épisode pulmonaire primaire a été suivi de lésions cutanées multiples dont l'origine cryptococcique a été échappée aux cliniciens qui ont d'abord pensé à une leishmaniose . Jusqu'à présent on a donné relati-

vement peu d'importance aux manifestations cutanées de cryptococcose, mais ces dernières sont tout de même relativement fréquentes . COWLEY, GREKIN et CURTIS (10) sur 120 cas, remarquent treize cas présentant des lésions cutanées acnéiformes, papuleuses, nodulaires, ulcéreuses ou granulomateuses . LITTMAN et ZIMMERMAN (28) dans leur monographie sur la Cryptococcose, réunissent encore d'autres observations . En France, notre cas, est la quatrième observation de Cryptococcose cutanée . Dans un premier cas de DEBRE et coll. (13), il s'agissait d'une tumeur ulcérée du menton chez un enfant atteint d'une maladie de Hodgkin, et dont l'autopsie a montré également une atteinte cryptococcique du système nerveux central et d'autres organes . Dans le deuxième cas décrit par BUREAU (8), il s'agissait de lésions nodulaires bourgeonnantes, sur la face dorsale d'une main d'un cultivateur de 57 ans ; l'évolution, se compliquant d'une névrite optique, en avait été fatale . Enfin, dans le cas de BAZEX et coll. (6) il s'agit d'un adulte de 52 ans, présentant des lésions végétantes en placard, siégeant sur le dos de la main droite ; elles avaient débuté deux ans auparavant, après l'extirpation d'une épine dans la peau ; des lésions pulmonaires étaient visibles à la radiographie, et on avait obtenu des cryptococoques par culture .

La méningite à Cryptococcus neoformans de notre malade a été une découverte de laboratoire ; l'absence de raideur de la nuque a masqué aux cliniciens le syndrome méningé, traduit, du point de vue clinique uniquement par une céphalée tenace . Cette méningite infra-clinique presque toujours retrouvée dans les cryptococcoses cutanées, pourrait être l'indication d'une ponction lombaire systématique devant toute lésion cutanée due à Cryptococcus neoformans .

Dans la Cryptococcose, l'absence de fièvre est habituellement constatée . Dans notre cas, la température oscillait entre 37°5 et 39°5 ; ces oscillations peuvent être expliquées par la septicémie à cryptococcus neoformans mise en évidence par l'hémoculture . Mais elle peut être également expliquée par la maladie de Hodgkin primitive .

3°) Eléments de laboratoire

Du point de vue anatomo-pathologique les lésions de reticulo-lymphosarcome prédominent ici dans l'utérus (point de départ en 1956) dans le foie, où les plages tumorales sont disséminées dans tout l'organe et dans la peau . Les cryptocoques, entourés d'énormes capsules constituées de matériel polysaccharidique comme l'a montré DROUHET et coll. (14) forment de vastes plages dans le derme ; ces plages sont bien délimitées, mais sans être entourées de réactions inflammatoires (lésions kystiques) . Par contre, dans la rate on constate des plages nécrotiques riches en cryptocoques de diverses tailles, on note une réaction plasmodiale marquée, signe d'une infection clinique . Les cellules géantes contiennent de nombreux cryptocoques de petite taille en couronne paracentrale . Le même aspect est retrouvé dans la moëlle osseuse . Dans le foie, on constate surtout des lésions de nécrose habituellement rarement rencontrées, avec des cryptocoques de grande et petite taille au centre ; on note par endroit une réaction histiocytaire modérée .

Le diagnostic de laboratoire est facile si l'on envisage l'éventualité d'une mycose . Actuellement, quand le traitement de la Cryptococcose est possible, un diagnostic rapide est souhaitable . L'examen direct dans l'encre de Chine du pus et du liquide céphalo-rachidien a permis de montrer des levures encapsulées . L'ensemencement sur le milieu de Sabouraud à 37° des prélèvements, a permis d'obtenir en 48 heures des colonies blanc-crème de levures identifiées à Cryptococcus neoformans par les caractères suivants :

- présence de capsule autour des levures rondes et ovales,
- développement des cultures à 37°,
- virulence pour la souris inoculée par diverses voies (intra-veineuse, intra-péritoniale, ou intra-crânienne),
- caractères physiologiques : assimilation du glucose, du galactose, du saccharose, et l'absence d'utilisation du lactose et du nitrate de potassium .

L'examen histo-pathologique de la biopsie a permis de faire le diagnostic d'après l'aspect des levures ovales et bourgeonnantes entourées de l'auréole claire représentant le matériel polysaccharidique capsulaire caractéristique pour Cryptococcus neoformans .

Les phénomènes d'immunité dans les mycoses sont essentiellement similaires aux phénomènes survenant dans les autres infections, mais ils présentent certaines particularités, les champignons pathogènes étant plus allergéniques, mais moins antigéniques que les bactéries et virus . Cette faible antigénicité peut venir essentiellement de la membrane entourant la cellule fongique, qui empêche ou diminue la diffusion des constituants probablement plus antigéniques situés à l'intérieur des cellules ; en particulier pour Cryptococcus neoformans entouré d'une énorme capsule, et qui donne une réponse immunologique faible sinon nulle . Le matériel polysaccharidique de la paroi des cellules fongiques peut rendre les éléments figurés résistants au système de défense de l'hôte : enzymes, anticorps de surface, divers agents comme le lysozyme ou les éléments de la phagocytose .

Les phénomènes d'immunité de la Cryptococcose, récemment passés en revue par SEELIGER (44) sont dominés par la présence de l'énorme capsule qui entoure Cryptococcus neoformans . DROUHET, SEGRETAINE et AUBERT (14) ont montré qu'elle est composée d'un polysaccharide visqueux formé d'acide glycuronique, de mannose et de xylose, et à l'abri duquel les levures se développent dans les tissus sans provoquer de réponse immunologique importante . Ce polysaccharide capsulaire est caractérisé par sa propriété d'inhiber complètement l'action phagocytaire des neutrophiles vers les cellules des cryptocoques dans les tissus, tandis qu'en l'absence de cellules capsulées ou de polysaccharide capsulaire, l'action phagocytaire des leucocytes se manifeste de façon typique .

A côté de ce polysaccharide capsulaire et d'autres polysaccharides somatiques, ASCHNER et coll. (4) ont montré la présence dans les cultures de cryptocoques, d'une amylase extra-cellulaire qui n'est pas non plus antigénique .

D'après SEELIGER (44) l'absence des anticorps constatée dans la plupart

des cas de cryptococcose, s'explique par la présence et la persistance de quantités énormes de substances polysaccharidiques de Cryptococcus neoformans dans le corps du malade, ce qui occasionne une véritable paralysie immunologique : chez notre malade, nous n'avons pas pu dépister des agglutinines envers Cryptococcus neoformans, ni des anticorps, en utilisant la technique des anticorps fluorescents, qui dans les mains de GORDON (24) a permis, dans quelques cas de mettre en évidence des anticorps cryptococciques .

4°) Aspects thérapeutiques

En ce qui concerne le traitement, la cryptococcose ne bénéficiait d'aucune thérapeutique jusqu'à ces derniers temps . Son évolution était fatale dans 50 % des cas qui présentaient une atteinte méningée . Maintenant, grâce à l'introduction de l'Amphotéricine B dans la thérapeutique antifongique, la Cryptococcose évolue vers la guérison dans la plupart des cas si le traitement est instauré à temps .

On a maintenant dans la littérature de nombreuses observations de guérison avec un recul suffisant : en effet, d'après les observations de RUBIN et FURCOLOW, de STEINBERG et coll., de SEABURY et coll. de UTZ et coll. et d'autres auteurs (3,5,7,12,19,22,29,30) totalisant environ 40 cas de méningite à Cryptococcus neoformans, trente cas ont été améliorés ou guéris par l'Amphotéricine B par voie veineuse, associée à la voie rachidienne dans certains cas, et administrée pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois .

Propriétés physiques, chimiques et biologiques de l'Amphotéricine B .

L'Amphotéricine B est un antibiotique isolé en 1955 par GOLD et coll. (23) et VANDEPUTTE et coll. (51) d'un Streptomyces du sol vénézuélien . A partir du mycélium et du milieu de culture deux antibiotiques ont été isolés : l'Amphotéricine A, semblable à la Nystatine, non absorbable par voie orale ; l'Amphotéricine B absorbable par voie orale .

L'Amphotéricine B se présente sous forme d'une poudre jaune insoluble dans l'eau et l'alcool, soluble dans le méthylformamide et le diméthyl-

sulfoxyde . Combinée à des sels biliaires comme le désoxycholate de sodium, elle est facilement soluble dans le sérum glucosé à 5 % . On utilise cette préparation avec succès par voie intra-veineuse .

Sous forme de poudre sèche, l'Amphotéricine B est stable à 4°, mais en solution, son activité diminue au bout de 24 heures : on ne peut donc conserver plus d'un jour les solutions d'Amphotéricine B . Elle est enfin détruite par la chaleur, et retenue par le filtre Seitz à cause de son état colloïdal .

In vitro, l'Amphotéricine B inhibe Cryptococcus neoformans à des concentrations variant entre 0,03 et 1,56 mg/ml .

L'administration orale d'Amphotéricine B qui aboutit à d'excellents résultats dans la cryptococcose expérimentale, donne des résultats inconstants chez l'homme, avec de faibles taux sanguins, ne dépassant pas 0,6 mg/ml d'Amphotéricine B .

Dans quelques cas une amélioration clinique a été constatée après un traitement par voie orale, mais la guérison complète nécessite l'administration de l'Amphotéricine B par voie intra-veineuse . Cette dernière voie est la voie la plus sûre pour agir vite et d'une façon efficace dans les mycoses profondes, mais elle doit être associée à la voie intra-rachidienne . En effet, par voie intra-veineuse, la dose optimale d'Amphotéricine B (1 mg/kg) est suivie de concentrations sanguines qui atteignent 3 à 4 mg/ml immédiatement après la perfusion, 1 à 2 mg après 24 heures, mais aucune trace d'Amphotéricine B n'est décelée dans le liquide céphalo-rachidien par les méthodes actuelles de dosage .

TABEAU II -

Effets secondaires de l'Amphotéricine B en perfusion

1	Frissons et fièvre	:	8	Méloena
2	Céphalée	:	9	Phlébite
3	Nausées	:	10	Gastro-entérite hémorragique
4	Vomissements	:	11	Hypokaliémie, troubles de
5	Anorexie	:		l'électro-cardiogramme
6	Douleurs abdominales	:	12	Purpura, convulsions ou
7	Rétention azotée	:		cyanose

Prévention : Antihistaminiques (Phénergan)

Aspirine

Corticostéroïdes

Les accidents toxiques survenant après administration intra-veineuse de l'Amphotéricine B sont indiqués dans le tableau II . Pour les éviter on a préconisé l'administration de doses progressives débutant à 0,2 mg/kg en perfusion lente, pour augmenter progressivement jusqu'à la dose optimale : 1 mg/kg, qu'on répète tous les 2 jours .

Les phénomènes de réaction secondaire les plus couramment rencontrés sont les frissons et la fièvre survenant une ou deux heures après le début des perfusions . L'administration d'antihistaminiques d'aspirine, et souvent de corticostéroïdes atténue ces réactions .

Chez notre malade l'injection de 5 cg de Phénergan suffisaient à calmer les transpirations abondantes, et les frissons intenses survenant deux à trois heures après le début de la perfusion, pour des doses élevées d'antibiotique .

TABLEAU III

RESULTATS DU TRAITEMENT DE LA CRYPTOCOCCOSE PAR L'AMPHOTERICINE B

D'APRES LA LITTERATURE RECENTE

Auteurs	Nombre de malades						Observations
	Traités	Guéris	Améliorés	Stationnaires	Rechutes	Morts	
LITMAN	11	7 (1 + Hodgkin)				4 2 + Hodgkin	Amphotéricine B par voie I.V. 1400mg I.R. 8 injections
SEABURRY et DASCOMB	8	6				2 (dès le début)	I.V. 50 à 120 injections I.R. 10 à 17 inj.
NEWCOMER et coll.	5		3			2	
UTZ et ANDRIOLE	12	4	3	1	1	3	
RUBIN et FURCOLOW	10	5	1	1	1 +Hodgkin	2	1 + lymphosarcome guéri 1 + Hodgkin guéri mais récidive cutanée
BIDDLE et KOENIG	2	2 (1 + Hodgkin)					1 + Hodgkin guéri après 2 mois
WILLIAMS	3	3					1 + lymphogranulomatose
GANZ et NUTZEL	1					1	Guéri après 4 mois de traitement, mort 5 mois après l'arrêt
CROUNSE	1	1					
STEINBURDON	1						Associé à lymphoréticulosarcome. Amélioration considérable, évolution fatale du sarcome
TOTAUX	54	28	7	2	2	15	

Sur 54 cas récents de Cryptococcose (Tableau III) traités par l'Amphotéricine B, 28 ont été guéris avec suffisamment de temps de recul pour pouvoir considérer leur guérison comme certaine ; 7 cas ont été améliorés, 2 ont été stationnaires et 2 ont rechuté ; on compte 15 morts sur 54 traités, mais la plupart ont été traités insuffisamment et à un stade où la mycose était trop avancée .

D'après les données résumées dans le tableau III, on remarque d'un côté trois cas associés à la maladie de Hodgkin et un cas associé à un reticulolymphosarcome, sur les 28 malades guéris ; d'un autre côté, trois cas associés à la maladie de Hodgkin, sur les 15 malades dont l'évolution a été fatale .

Dans notre cas, l'effet favorable de l'Amphotéricine B s'est manifestée dès les premières perfusions, non seulement sur le plan clinique, mais aussi sur le plan mycologique ; malheureusement l'évolution de l'affection primaire, le reticulolymphosarcome, a entraîné la mort de la malade .

Au moment où nous avons traité notre malade, nous ne disposions pas de connaissances précises sur l'administration de l'Amphotéricine B par voie intra-rachidienne . L'Amphotéricine par voie veineuse ne diffusant pas dans le liquide céphalo-rachidien, nous avons associé, chez notre malade, l'Actidione par voie intra-rachidienne ; cet antibiotique agit in situ sur Cryptococcus neoformans, mais il est inactif dans les tissus, ce qui explique l'échec de l'actidione par voie générale .

Maintenant, on dispose de nombreuses observations (9, 13, 36, 44, 47, 52) qui montrent que cet antibiotique est toléré par voie intra-rachidienne à condition de ne pas dépasser 1 mg par injection, au rythme de 2 injections par semaine . NEWCOMER et coll. (35) utilisent des doses progressives de 0,1 à 1 mg d'Amphotéricine B . SEABURRY et coll. (42) trouvent 0,33 mg/ml 24 heures après l'injection intra-rachidienne, et 0,17 mg/ml 48 heures après .

En général, 50 à 120 perfusions et 10 à 20 injections intra-rachidiennes sont nécessaires pour obtenir la guérison de la Cryptococcose .

CONCLUSIONS

I -

Nous rapportons l'étude clinique, mycologique et thérapeutique d'un cas de Cryptococcose survenue chez une femme de 41 ans, qui présentait un réticulo-lymphosarcome évoluant depuis trois ans .

Après un épisode pulmonaire d'allure grippale représentant l'infection primaire cryptococcique, sont survenues des lésions cutanées papulo-pustuleuses, acnéiformes et ulcérés du visage et des mains .

Cryptococcus neoformans est isolé des lésions cutanées ainsi que du liquide céphalo-rachidien et du sang . L'administration d'Amphotéricine B par voie intra-veineuse et d'Actidione par voie intra-rachidienne, ont amené la stérilisation mycologique du liquide céphalo-rachidien, sans pouvoir modifier l'issue fatale du réticulo-lymphosarcome .

II -

A.- L'association de la Cryptococcose à une maladie du système réticulo-endothélial a été observée à plusieurs reprises et a fait l'objet de nombreuses discussions, de même que l'influence défavorable des corticostéroïdes sur l'évolution de la Cryptococcose .

L'infection cryptococcique primaire, rarement mise en évidence est retrouvée ici sous forme d'un épisode pulmonaire grippal .

B.- On souligne l'importance des lésions cutanées de la maladie, relativement fréquentes . Notre cas est le quatrième cas de Cryptococcose cutanée publiée en France .

La méningite cryptococcique est ici une découverte de laboratoire .

C.- Les levures encapsulées de Cryptococcus neoformans ont été retrouvées dans les lésions cutanées, le sang et le liquide céphalo-rachidien .

Sur le plan immunologique, le polysaccharide constituant l'énorme capsule de Cryptococcus neoformans inhibe l'action phagocytaire des neutrophiles vers les cellules de Cryptocoques dans les tissus . Il en résulte un phénomène de "paralysie immunologique" .

D.- L'introduction de l'Amphotéricine B dans la thérapeutique anti-mycosique a bouleversé le pronostic de la Cryptococcose, autrefois toujours mortelle dans sa forme méningée . Ici l'administration d'Amphotéricine B par voie intra-veineuse, associé à l'Actidione par voie intra-rachidienne, ont amené la guérison des lésions cutanées et la stérilisation du sang et du liquide céphalo-rachidien .

De nombreuses observations récentes ont montré que l'Amphotéricine B est également active et tolérée par voie intra-rachidienne .

Vu, le Président de Thèse :
Professeur R.GARCIN

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- ALAJOUANINE Th., HOUDART R., DROUHET E.
Les formes chirurgicales spinales de la torulose ; torulome de la queue de cheval .
Rev. neurol. 1953, 88, 153-163
- 2.- ALAJOUANINE Th., GRASSET A.
La Cryptococcose (torulose du système nerveux central .
Sem. Hop. Paris 1957, 33, 3575
- 3.- APPELBAUM E., SHTOKALKOS
Cryptococcus meningitis arrested with Amphotericin B
Ann. Int. Med. 1957, 47 346
- 4.- ASCHNER M., MAGER J., LEIBOWITZ J.
Production of extracellular starch in culture of capsulated yeasts-
Nature . Londres 1945, 155, 295
- 5.- BAKERSPIEDDEL A., CAMPSALL E.W.R., HESSION B.L.
A case of Cryptococcal meningitis in South Western Ontario
Canad. Med. Ass. J. 1958, 79, 998
- 6.- BAZEX A., DUPRE A., PARANT M., LUCCIONI
La Cryptococcose . Etude clinique, biologique, anatomopathologique
et thérapeutique .
Toulouse Médical 1957, 58, 111-145
- 7.- BIDDLE A. et KOENIG H.
An Agent effective against cryptococcosis of the central nervous
system .
Arch. Intern. Med. 1958, 102, 801
- 8.- BUREAU Y., BARRIERE H. et TRICHEREAU R.,
La torulose cutanée .
Ann. Derm. Syph. 1955, 82, 484

- 9.- BURROWS B. et BARCLAY W.R.
Combined cryptococcal and tuberculous méningitis complicating reticulum cell-sarcoma
Amer. Rev. Tuberc. 1958, 78, 760
- 10.- CAWLEY E.P., GREKIN R.H., et CURTIS A.C.
Torulosis, a review of the cutanéous and adjoining mucous membrane manifestations
J. Invest. Dermat. 1950, 14, 327
- 11.- COLLINS V.P., GELLHORN A. et TRIMBLE J.R.
The coincidence of cryptococcosis and disease of the reticulo-endothelial and lymphatic system
Cancer 1951, 4, 883
- 12.- CROUNSE R.G. et LERNER A.B.
Cryptococcosis : case with unusual skin lesions and favourable response to Amphotericin B therapy .
- 13.- DEBRE R., LAMY M., LEBLOIS C., NICK J., GRUMBACH et NORMAND
Sur la torulose ; étude clinique et expérimentale
Ann. Paédiatrici, 1947, 168 1-33
- 14.- DROUHET E., SEGRETAINE G. et AUBERT J.P.
Polyoside capsulaire d'un champignon pathogène : torulopsis neoformans ; relation avec la virulence .
Ann. Inst. Pasteur 1950 , 79, 891-900
- 15.- DROUHET E.
Action de l'Amphotéricine B dans les mycoses profondes .
Sem. thérapeutique Fév. 1961, 2, 101-121
- 16.- DROUHET E., MARTIN L., BRUMPT L. et DEBRAY J.
Cryptococcose cutanée, méningée et viscérale associée à une réticulo-lose maligne .
Presse Med. 1961, 69, 1983-1986
- 17.- EMMONS C.W.
Isolation of *Cryptococcus neoformans* from soil
J. Bact. 1951, 62, 685-690
- 18.- EMMONS C.W.
Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans*, associated with the pigeon (*Columba livia*)
Am. J. Hyg. 1955, 62, 227
- 19.- GANTZ J.A., NEUTZEL J.A. et KELLER L.B.
Cryptococcal meningitis treated with Amphotericin B
Arch. Int. Med. 1958, 102, 795
- 20.- GARCIN R., GRUNER J. et VALMAS T.
Sur un cas de mycose vertébrale et épидurale ayant simulé une tuberculose vertébrale postérieure (cryptococcose probable)
Sem. Hop. Paris, 1957, 33, 2281
- 21.- GERMAIN A. et MORVAN A.
A propos du diagnostic du rhumatisme cérébral : meningo-encéphalite aigüe à *Torulopsis histolytica* .
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1938, 54, 231-234

- 22.- GIORGIL D. et PUPO P.P.
Traitement des cryptococcoses du système nerveux central par L'Amphotericine B
Archivos di Neuro-Psiquitria 1959, 17
- 23.- GOLD W., STOUT H.A., PAGANO J.F. et DONOVICK R.
Amphotericins A and B, antifungal anti-biotics produced by a streptomycete . In vitro studies .
Antib. Ann. 1956-1956 p. 579
- 24.- GORDON M.A.
Differenciation of yeast by means of fluorescent anti body
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1958, 97, 694
- 25.- KONIGSBAUER H.
Uber die wirkung von corton auf die experimentelle Torulose und Chromoblastomykose .
Zentrabl. f. Bakt 1954, 160, 637-643
- 26.- LAUZE S.
Infection à Torula chez un individu traité aux antibiotiques et à la cortisone .
Union Méd. Canada 1952, 81, 935-940
- 27.- LINEL F., MAGNUSSON B. et NORDEN A.
Cryptococcosis review and report of a case
Acta dermat. venereol 1953, 33, 103-122
- 28.- LITTMAN M.L. et ZIMMERMAN L.E.
Cryptococcosis
Grune et Stratton edit. New-York 1956
- 29.- LOURTA D.B., FEDER N. et EMMONS C.W.
Amphotericin B in experimental histoplasmosis and cryptococcosis
Antib. Annual 1956-1957 p. 870
- 30.- MARTIN W.J., NICHOLS D.R., SVIEN H.J. et ULRICH J.A.
Cryptococcosis ; Further observations and experiences with Amphotericin B
Arch. Int. med. 1959, 4, 104
- 31.- Mc CULLOUGH N.B., LOURIA D.B., HILBISH T.F., THOMAS L.B. et EMMONS C.W.
Cryptococcosis ; clinical staff conference at the National Institutes of Health
Ann. Int. Med. 1958, 49
- 32.- MOLLARET P., REILLY J. et BASTIN R.
La forme ganglionnaire localisée de la cryptococcose
Lyon Med. 1960, 1, 71-84
- 33.- MONNET P., COUDERT J., BERTHENOD M. et BLANC P.E.
Meningoencéphalite à Torula chez un nourrisson
Lyon Med. 1955, 193, 377-388
- 34.- NELSON A.M., GOODMAN H.L. et HOSTER H.L.
The association of histoplasmosis and lymphoma
Amer. J. Med. Sci. 1957, 233, 56-65

- 35.- NEWCOMER V.D., STERNBERG T.H., WRIGHT E.T., REISNER R.M., Mc NALL E.G.
et SORENSEN L.J.
The treatment of systemic fungous infections with Amphotericin B
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960, 89, 221-239
- 36.- PERRUCHIO P., BRUEL R., LAGARDE C. et DELPY J.
Le torulone bronchectisant . Une nouvelle forme clinique de la
torulose respiratoire
Presse Med. 1959, 67, 387-290
- 37.- PLUMMER N.S., SYMMERS W. StC et WINNER H.I.
Sarcoidosis in identical twins with torulosis as a complication in
one case
Brit. Med. J. 1957, 2, 599, 603
- 38.- RAPPAPORT B.Z. et KAPLAN B.
Generalized torula mycosis
Arch. Path. 1926, 1, 720-741
- 39.- ROGER H., POURSINES Y., PITOT et TEMPIER
Etude anatomo-clinique d'une méningo-encéphalite à Torula à forme
d'hypertension intracrânienne aigüe
Rev. Neurol. 1942, 74, 333-334
- 40.- RUBIN H.
Promising results in cryptococcal meningitis
Neurology 1958, 8, 590
- 41.- RUBIN H., LEHAN P.H., FITZPATRICK M.J. et FURCOLOW M.L.
Amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis
Antib. Ann. 1957-1958 p;71, New-York, Medical Encyclopedia Inc.1958
- 42.- SEABURY J.H. et DASCOMB H.E.
Experience with Amphotericin B for the treatment of systemic mycoses
Arch. Int. Med. 1958, 102, 970
- 43.- SEABURY J.H., DASCOMB H.E.
Experience with Amphotericin B
Ann. New York Acad. Sci. 1960, 89 202-220
- 44.- SEELIGER H.P.R.
Les phénomènes d'immunité dans les mycoses
Path. Biol. 1960, 8, 297-306
- 45.- SOYSAL S.S., UNATE K. et TASHSINOGLU M.
Un cas de cryptococcose
Arch. Franç. Pédiatr. 1954, 11, 246-260
- 46.- STEIN J.M. et BURDON P.J.
Cryptococcus neoformans infection of the central nervous system :
a case treated by Amphotericin B with post-mortem examination
Ann. Inst. Pasteur 1960, 52, 445
- 47.- SYMMERS W. St C.
Torulosis : a case mimicking Hodgkin's disease and rodent ulcer and
a presumed case of pulmonary torulosis with acute dissemination .
Lancet 1953, 265, 1068-1074

- 48.- SYMMERS W. St C.
Torulosis and Hodgkin's disease
Brit. Med. J. 1957, 1, 459-460
- 49.- THIERS H., COUDERT J., PELLOUX H., FAYOLLE J., COLOMB D. et JOUD R.
Un cas de cryptococcose osseuse et pulmonaire
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1960, 67, 127-128
- 50.- UTZ J.P. et ANDRIOLE U.V.
Analysis of amphotericin treatment failures in the systemic fungal disease .
Ann. New York Acad. Sci. 1960, 89, 277-282
- 51.- VANDEPUTTE Y., WATCHEL J.L. et STILLER E.T.
Amphotericins A and B antifungal antibiotics produced by a streptomyces . The isolation and property of the crystalline amphotericins
Antib. Annual EPTT - EP. TC. p 587
- 52.- VIALARD, LANCELIN et DARLEGUY
Sur un cas de méningo-encéphalite d'origine tuberculeuse pulmonaire
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1924, 48, 1284-1289
- 53.- WILE U.J.
Cutaneous torulosis
Arch. Dermat. Syph. 1935, 31, 58-66
- 54.- ZIMMERMAN L.E. et RAPPAPORT H.
Occurrence of cryptococcosis in patients with malignant disease of reticulo-endothelial system
Amer. J. Clin. Path. 1954, 24, 1050-1072



**AGEMP
POLYCOPIE**

**8, rue Dante
PARIS - V •**

Téléphone : ODÉon 58-90